

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cellmune 0,3 mg/g pomada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada gramo contiene 0,3 mg de tacrólimus como tacrólimus monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Pomada.

Pomada blanca o ligeramente amarillenta.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Cellmune 0,3 mg/g pomada está indicada en adultos, adolescentes y niños a partir de los 2 años.

Tratamiento de brotes

Adultos y adolescentes (a partir de 16 años de edad)

Tratamiento de la dermatitis atópica de moderada a grave en adultos y adolescentes que no responden adecuadamente o que son intolerantes a las terapias convencionales, como los corticoides tópicos.

Niños (a partir de 2 años de edad)

Tratamiento de la dermatitis atópica de moderada a grave en niños que no han respondido adecuadamente a las terapias convencionales, como los corticosteroides tópicos.

Tratamiento de mantenimiento

Tratamiento de la dermatitis atópica de moderada a grave para la prevención de brotes y la prolongación de los intervalos sin brotes en pacientes que sufren, con elevada frecuencia, exacerbaciones de la enfermedad (es decir, que ocurren 4 o más veces al año), y que han tenido una respuesta inicial a un tratamiento de máximo 6 semanas con la pomada de tacrólimus dos veces al día (desaparición de las lesiones, prácticamente desaparición de las lesiones o levemente afectadas).

4.2. Posología y forma de administración

El tratamiento con tacrólimus debe ser iniciado por médicos con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la dermatitis atópica.

Tacrólimus está disponible en dos dosis, tacrólimus 0,3 mg/g pomada y tacrólimus 1 mg/g pomada.

Posología

Tratamiento de brotes

Tacrólimus puede utilizarse para el tratamiento a corto plazo y para el tratamiento a largo plazo intermitente. El tratamiento no debe ser continuo a largo plazo.

El tratamiento con tacrólimus debe iniciarse cuando aparezcan los primeros signos y síntomas. Todas las zonas afectadas de la piel deben ser tratadas con tacrólimus hasta que desaparezcan las lesiones, hasta que casi desaparezcan o hasta que se encuentren afectadas de forma leve. A partir de entonces, se considera que los pacientes son aptos para el tratamiento de mantenimiento (ver a continuación). Ante los primeros signos de recurrencia (brotes) de los síntomas de la enfermedad, debe reiniciarse el tratamiento.

Adultos y adolescentes (a partir de 16 años de edad)

Debe iniciarse el tratamiento con tacrólimus 1 mg/g pomada dos veces al día y continuarse hasta la eliminación de la lesión. Si los síntomas reaparecen, debe iniciarse el tratamiento con tacrólimus 1 mg/g pomada dos veces al día. Debe intentarse reducir la frecuencia de aplicación o utilizar la pomada de tacrólimus de la dosis inferior de 0,3 mg/g si el estado clínico lo permite.

Generalmente, se observa una mejoría a la semana del inicio del tratamiento. Si no se observan signos de mejoría después de dos semanas de tratamiento, deben considerarse otras opciones de tratamiento.

Personas de edad avanzada

No se han realizado estudios específicos en personas de edad avanzada. Sin embargo, la experiencia clínica disponible en esta población de pacientes no ha demostrado la necesidad de ningún ajuste de dosis.

Población pediátrica

Los niños (a partir de 2 años de edad) deben utilizar la dosis de menor potencia, Cellmune 0.3 mg/g pomada.

El tratamiento debe iniciarse dos veces al día durante un máximo de tres semanas. Después, la frecuencia de aplicación debe reducirse a una vez al día hasta la eliminación de la lesión (ver sección 4.4).

Tacrólimus pomada no debe utilizarse en niños menores de 2 años hasta que se disponga de más datos.

Tratamiento de mantenimiento

Los pacientes que responden a un tratamiento de hasta 6 semanas utilizando la pomada de tacrólimus dos veces al día (desaparición de las lesiones, prácticamente desaparición de las lesiones o lesiones levemente afectadas) son adecuados para el tratamiento de mantenimiento.

Adultos y adolescentes (a partir de 16 años de edad)

Los adultos **y adolescentes** (a partir de 16 años de edad) deben utilizar tacrólimus 1 mg/g pomada.

Tacrólimus pomada debe aplicarse una vez al día dos veces por semana (por ejemplo, lunes y jueves) en las áreas habitualmente afectadas por la dermatitis atópica para prevenir la progresión de los brotes. Entre las aplicaciones deben transcurrir 2-3 días sin tratamiento con tacrólimus.

Tras 12 meses de tratamiento, el médico debe revisar la situación del paciente y decidir si se continúa con el tratamiento de mantenimiento en ausencia de datos de seguridad para el tratamiento de mantenimiento a partir de 12 meses.

Si vuelven a aparecer signos de brotes, debe reiniciarse el tratamiento dos veces al día (ver la sección anterior de tratamiento de brotes).

Personas de edad avanzada

No se han realizado estudios específicos en personas de edad avanzada (ver la sección anterior de tratamiento de brotes).

Población pediátrica

Los niños (a partir de 2 años de edad) deben utilizar la dosis de menor potencia, tacrólimus 0,3 mg/g pomada.

Tacrólimus pomada debe aplicarse una vez al día dos veces por semana (por ejemplo, lunes y jueves) en las áreas habitualmente afectadas por la dermatitis atópica para prevenir la progresión de los brotes. Entre las aplicaciones debe transcurrir 2-3 días sin tratamiento con tacrólimus.

La revisión del estado del niño después de 12 meses de tratamiento debe incluir la suspensión del mismo para valorar la necesidad de continuar con esta pauta y evaluar la evolución de la enfermedad.

Tacrólimus pomada no debe utilizarse en niños menores de 2 años hasta que se disponga de más datos.

Forma de administración

Tacrólimus pomada debe aplicarse como una capa fina en las zonas de la piel afectadas o en las habitualmente afectadas. Tacrólimus pomada puede utilizarse en cualquier parte del cuerpo, incluyendo la cara, el cuello y las zonas de flexión, excepto en las mucosas. Tacrólimus pomada no debe aplicarse bajo oclusión porque este método de administración no se ha estudiado en pacientes (ver sección 4.4).

Se debe aconsejar a los pacientes que no se bañen, duchen o naden inmediatamente después de aplicar la pomada; el agua puede eliminar el medicamento.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo, a los macrólidos en general o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Debe minimizarse la exposición de la piel a la luz solar, y debe evitarse el uso de luz ultravioleta (UV) de un solárium, y la terapia con UVB o UVA en combinación con psoralenos (PUVA) durante el uso de tacrólimus (ver sección 5.3). Los médicos deben recomendar a los pacientes sobre los métodos de protección solar adecuados, como la disminución del tiempo de exposición al sol, utilizar un producto de protección solar y cubrir la piel con ropa adecuada. Tacrólimus pomada no debe aplicarse en lesiones que se consideren potencialmente malignas o pre-malignas.

El desarrollo de cualquier cambio nuevo diferente al eczema previo dentro de un área tratada debe ser revisado por el médico.

No se recomienda el uso de tacrólimus pomada en pacientes con un defecto de la barrera cutánea, como el síndrome de Netherton, ictiosis laminar, eritrodermia generalizada, pioderma gangrenoso o enfermedad cutánea de injerto contra huésped. Estas enfermedades de la piel pueden aumentar la absorción sistémica de tacrólimus. Se han notificado casos post-comercialización de un aumento del nivel de tacrólimus en sangre en estas enfermedades. Tacrólimus no debe utilizarse en pacientes con inmunodeficiencias congénitas o adquiridas o en pacientes que estén bajo terapia que cause inmunosupresión.

Debe tenerse precaución al aplicar tacrólimus a pacientes que presenten una alteración extensa de la piel durante un periodo de tiempo prolongado, especialmente en niños (ver sección 4.2). Los pacientes, y en especial los pacientes pediátricos, deben ser evaluados de forma continua durante el tratamiento con tacrólimus con respecto a la respuesta al tratamiento y la necesidad de continuar con el mismo. Después de 12 meses esta evaluación debe incluir la suspensión del tratamiento con tacrólimus en los pacientes pediátricos (ver sección 4.2). No se ha establecido el efecto del tratamiento con tacrólimus pomada sobre el sistema inmunitario en desarrollo de los niños menores de 2 años (ver sección 4.1).

Cellmune contiene el principio activo tacrólimus, un inhibidor de la calcineurina. En pacientes trasplantados, la exposición sistémica prolongada a una inmunosupresión intensa tras la administración sistémica de inhibidores de la calcineurina se ha asociado con un mayor riesgo de desarrollar linfomas y tumores malignos de la piel. En pacientes con dermatitis atópica tratados con tacrólimus no se han encontrado niveles sistémicos significativos de tacrólimus y se desconoce el papel de la inmunosupresión local.

Según los resultados de los estudios a largo plazo y la experiencia, no se ha confirmado una relación entre el tratamiento con tacrólimus pomada y el desarrollo de neoplasias, pero no se pueden extraer conclusiones definitivas. Se recomienda utilizar la dosis más baja de tacrólimus pomada y con la menor frecuencia durante el menor tiempo posible, según la evaluación del médico del estado clínico (ver sección 4.2).

En los ensayos clínicos se notificó linfadenopatía de manera poco frecuente (0,8%). La mayoría de estos casos estaban relacionados con infecciones (piel, vías respiratorias, dientes) y se solucionaron con un tratamiento antibiótico adecuado. La linfadenopatía presente al inicio del tratamiento debe investigarse y mantenerse bajo revisión. En caso de linfadenopatía persistente, debe investigarse su etiología. Si no existe una etiología clara de linfadenopatía o en presencia de mononucleosis infecciosa aguda, debe considerarse la suspensión de tacrólimus. Los pacientes que desarrollen linfadenopatía durante el tratamiento deben ser controlados para asegurar que la linfadenopatía se resuelva.

Los pacientes con dermatitis atópica están predispuestos a sufrir infecciones cutáneas superficiales. No se ha evaluado la eficacia y seguridad de tacrólimus pomada en el tratamiento de la dermatitis atópica clínicamente infectada. Antes de comenzar el tratamiento con tacrólimus pomada, deben eliminarse las infecciones clínicas en las zonas de tratamiento. El tratamiento con tacrólimus puede asociarse a un mayor riesgo de foliculitis e infecciones víricas por herpes (dermatitis por herpes simple [eczema herpético], herpes simple [herpes labial], erupción variceliforme de Kaposi) (ver sección 4.8). En presencia de estas infecciones, debe evaluarse el balance entre riesgos y beneficios asociados con el uso de tacrólimus.

No deben aplicarse emolientes en la misma zona en las 2 horas posteriores a la aplicación de la tacrólimus pomada. No se ha evaluado el uso concomitante de otros preparados tópicos. No existe experiencia con el uso concomitante de esteroides por vía sistémica o agentes inmunosupresores.

Se debe tener precaución para evitar el contacto con los ojos y las mucosas. Si la pomada se aplicara accidentalmente en estas zonas, debe limpiarse minuciosamente y/o enjuagarse con agua.

No se ha estudiado en pacientes el uso de tacrólimus pomada bajo oclusión. No se recomiendan los vendajes oclusivos.

Como sucede con cualquier medicamento tópico, los pacientes deben lavarse las manos tras la aplicación, si éstas no están siendo tratadas.

Tacrólimus se metaboliza principalmente en el hígado y, aunque las concentraciones en sangre tras el tratamiento tópico son bajas, la pomada debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 5.2).

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios formales de interacción con la pomada de tacrólimus.

Tacrólimus no se metaboliza en la piel humana, lo que indica que no hay posibilidad de interacciones percutáneas que pudiesen afectar al metabolismo de tacrólimus.

El tacrólimus disponible a nivel sistémico se metaboliza a través del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) en el hígado. La exposición sistémica tras la aplicación tópica de la pomada de tacrólimus es baja ($<1,0$ ng/ml) y es poco probable que se vea afectada por el uso concomitante de sustancias conocidas como inhibidores de CYP3A4. No obstante, no puede descartarse la posibilidad de interacciones, y debe tenerse precaución con la administración sistémica concomitante de inhibidores conocidos de CYP3A4 (por ejemplo, eritromicina, itraconazol, ketoconazol y diltiazem) a pacientes con enfermedades generalizadas y/o eritrodérmicas.

Población pediátrica

En niños de 2-11 años de edad, se ha realizado un estudio de interacción con una vacuna conjugada con proteínas frente a *Neisseria meningitidis* del serogrupo C. En él no se ha observado ningún efecto sobre la respuesta inmediata a la vacunación, la generación de memoria inmunitaria o inmunidad humoral y celular (ver sección 5.1).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

No se dispone de datos sobre la fertilidad.

Embarazo

No existen datos adecuados sobre el uso de tacrólimus pomada en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva tras la administración por vía sistémica (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial para los seres humanos.

Tacrólimus pomada no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

Lactancia

Los datos en humanos demuestran que, tras la administración sistémica, tacrólimus se excreta en la leche materna. Aunque los datos clínicos han demostrado que la exposición sistémica tras la aplicación de la pomada de tacrólimus es baja, no se recomienda la lactancia durante el tratamiento con la pomada de tacrólimus.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de tacrólimus pomada sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es insignificante.

4.8. Reacciones adversas

En los estudios clínicos, aproximadamente el 50% de los pacientes experimentó algún tipo de reacción adversa de irritación cutánea en el lugar de aplicación. La sensación de quemazón y prurito fueron muy

frecuentes, habitualmente de intensidad leve a moderada, y tendieron a resolverse en una semana tras el inicio del tratamiento. El eritema fue una reacción adversa de irritación cutánea frecuente. También se observaron frecuentemente, sensación de calor, dolor, parestesia y erupción en el lugar de aplicación. La intolerancia al alcohol (rubefacción facial o irritación cutánea tras el consumo de una bebida alcohólica) fue frecuente.

Los pacientes pueden presentar un mayor riesgo de foliculitis, acné e infecciones víricas por herpes.

Las reacciones adversas con presunta relación con el tratamiento se enumeran a continuación por clase de órgano del sistema. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad.

Clasificación de órganos del sistema	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones		Infección cutánea local con independencia de su etiología específica, que incluyen, pero no se limitan a: Eccema herpético, Foliculitis, Herpes simple, Infección por el virus del herpes, Erupción variceliforme de Kaposi*		Infección herpética oftálmica*
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Intolerancia al alcohol (rubefacción facial o irritación cutánea tras el consumo de bebidas alcohólicas)		
Trastornos del Sistema nervioso		Parestesias y disestesias (hiperestesia, sensación de quemazón)		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito, Irritación cutánea\$	Acné*	Rosácea* Lentigo*

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Quemazón en la zona de aplicación, Prurito en la zona de aplicación	Calor en la zona de aplicación, Eritema en la zona de aplicación, Dolor en la zona de aplicación, Irritación en la zona de aplicación, Parestesia en la zona de aplicación, Erupción en la zona de aplicación, Hipersensibilidad en la zona de aplicación ^{\$}		Edema en la zona de aplicación*
Exploraciones complementarias				Aumento del nivel del medicamento* (ver sección 4.4)

* La reacción adversa se ha notificado durante la experiencia post-comercialización.

^{\$} La reacción adversa se ha notificado durante el ensayo Fase III con tacrólimus 1 mg/g pomada.

Post-comercialización

Se han notificado casos de enfermedades malignas, incluyendo linfomas cutáneos (es decir, linfomas cutáneos de las células T) y otros tipos de linfomas, y cánceres de piel, en pacientes que usaban tacrólimus pomada (ver sección 4.4).

Tratamiento de mantenimiento

En un estudio del tratamiento de mantenimiento (tratamiento dos veces a la semana) en adultos y en niños con dermatitis atópica moderada y grave, se observó que los siguientes acontecimientos adversos aparecían más frecuentemente que en el grupo control: impétigo en el lugar de aplicación (7,7 % en niños) e infecciones en el lugar de aplicación (6,4 % en niños y 6,3 % en adultos).

Población pediátrica

La frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en los niños son similares a las notificadas en los adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano, www.notificaram.es

4.9. Sobredosis

Es improbable una sobredosis tras la administración tópica.

En caso de ingestión, pueden ser apropiadas medidas generales de apoyo. Estas pueden incluir la monitorización de los signos vitales y la observación del estado clínico. Debido a la naturaleza del excipiente de la pomada, no se recomienda la inducción del vómito o el lavado gástrico.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes para la dermatitis, excluyendo corticosteroides, código ATC: D11AH01.

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

No se conoce completamente el mecanismo de acción de tacrólimus en la dermatitis atópica. Aunque se ha observado lo siguiente, no se conoce la importancia clínica de estas observaciones en la dermatitis atópica. Debido a su unión a una inmunofilina citoplasmática específica (FKBP12), tacrólimus inhibe las vías de transducción de la señal dependiente del calcio en las células T, impidiendo así la transcripción y la síntesis de IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 y otras citoquinas como GM-CSF, TNF- α e IFN- γ .

In vitro, tacrólimus reduce la actividad estimuladora frente a las células T en células de Langerhans aisladas de piel humana normal. También se ha demostrado que tacrólimus inhibe la liberación de mediadores inflamatorios de los mastocitos de la piel, basófilos y eosinófilos.

En animales, la pomada de tacrólimus suprimió las reacciones inflamatorias en modelos experimentales y espontáneos de dermatitis semejantes a la dermatitis atópica humana. La pomada de tacrólimus no redujo el espesor de la piel y no produjo atrofia cutánea en animales.

En pacientes con dermatitis atópica, la mejora de las lesiones de la piel durante el tratamiento con la pomada de tacrólimus se asoció a la reducción de la expresión del receptor Fc en las células de Langerhans y a la reducción de su actividad hiperestimuladora hacia las células T. La pomada de tacrólimus no afecta a la síntesis de colágeno en humanos.

Eficacia clínica y seguridad

Se evaluó la eficacia y seguridad de tacrólimus en más de 18.500 pacientes tratados con la pomada de tacrólimus en ensayos clínicos de Fase I a Fase III. En este documento se presentan los datos de los seis principales ensayos.

En un estudio de 6 meses de duración, multicéntrico, doble ciego y aleatorizado, se administró la pomada de tacrólimus 0,1% dos veces al día a adultos con dermatitis atópica de moderada a grave y se comparó con una pauta basada en corticosteroides tópicos (butirato de hidrocortisona al 0,1% en el tronco y extremidades, acetato de hidrocortisona al 1% en cara y cuello). El criterio de valoración primario fue la tasa de respuesta en el mes 3, definida como el porcentaje de pacientes con una mejora de al menos el 60% en el mEASI (Índice de Severidad y Área de Eczema modificado) entre el inicio y el mes 3. La tasa de respuesta (71,6%) en el grupo de tacrólimus 0,1% fue significativamente superior a la del grupo de tratamiento basado en corticosteroides tópicos (50,8%; $p < 0,001$; Tabla 1). Las tasas de respuesta en el mes 6 fueron comparables a los resultados de los 3 meses.

Tabla 1 Eficacia de la pomada del medicamento innovador 0,1% en comparación con el corticoide tópico en el mes 3

	Pauta de corticosteroides tópicos§ (N=485)	Tacrólimus al 0,1% (N=487)
Tasa de respuesta de mejoría $\geq 60\%$ en mEASI (Variable principal de valoración)§§	50,8%	71,6%
Mejoría $\geq 90\%$ en la Evaluación Global por el Médico	28,5%	47,7%

§ Pauta de corticosteroides tópicos = butirato de hidrocortisona 0,1% en tronco y extremidades, acetato de hidrocortisona 1% en cara y cuello
 §§ Valores superiores = mayor mejoría

La incidencia y naturaleza de la mayoría de los acontecimientos adversos fueron similares en los dos grupos de tratamiento. La sensación de quemazón de la piel, herpes simple, la intolerancia al alcohol (rubor facial o sensibilidad cutánea tras la ingesta de alcohol), el hormigueo en la piel, hiperestesia, el acné y la dermatitis micótica se produjeron con mayor frecuencia en el grupo de tratamiento con tacrólimus. No se produjeron cambios clínicamente relevantes en los valores de laboratorio o en las constantes vitales en ninguno de los dos grupos de tratamiento a lo largo del estudio.

En el segundo estudio, niños de 2 a 15 años con dermatitis atópica de moderada a grave recibieron tratamiento dos veces al día durante tres semanas de pomada de tacrólimus al 0,03%, pomada de tacrólimus al 0,1% o pomada de acetato de hidrocortisona al 1%. La variable principal de valoración fue el área bajo la curva (AUC) del mEASI como un porcentaje del valor basal promedio a lo largo del periodo de tratamiento. Los resultados de este estudio multicéntrico, doble ciego y aleatorizado mostraron que la pomada de tacrólimus, al 0,03% y al 0,1%, es significativamente más eficaz ($p < 0,001$ para ambas) que la pomada de acetato de hidrocortisona al 1% (Tabla 2).

Tabla 2 Eficacia de las pomadas del medicamento innovador en comparación con la pomada de acetato de hidrocortisona al 1% en la semana 3

	Acetato de hidrocortisona al 1% (N=185)	Tacrólimus al 0,03% (N=189)	Tacrólimus al 0,1% (N=186)
Mediana de mEASI como porcentaje del AUC medio basal (Variable principal de valoración)§	64,0%	44,8%	39,8%
Mejoría $\geq 90\%$ en la Evaluación Global por el Médico	15,7%	38,5%	48,4%

§ Valores inferiores = mayor mejoría

La incidencia de la sensación de quemazón local fue mayor en los grupos de tratamiento con tacrólimus que en el grupo de hidrocortisona. El prurito disminuyó con el tiempo en los grupos de tacrólimus, pero no en el grupo de hidrocortisona. No hubo cambios clínicamente significativos en los valores de laboratorio o en las constantes vitales en ningún grupo de tratamiento durante el ensayo clínico.

El propósito del tercer estudio multicéntrico, doble ciego y aleatorizado fue la evaluación de la eficacia y la seguridad de la pomada de tacrólimus al 0,03% aplicada una o dos veces al día en comparación con la administración de la pomada de acetato de hidrocortisona al 1% dos veces al día en niños con dermatitis atópica de moderada a grave. La duración del tratamiento fue de hasta tres semanas.

Tabla 3 Eficacia de las pomadas del medicamento innovador en comparación con la pomada de acetato de hidrocortisona al 1% en la semana 3

	Acetato de hidrocortisona al 1% Dos veces al día (N=207)	Tacrólimus al 0,03% Una vez al día (N=207)	Tacrólimus al 0,03% Dos veces al día (N=210)
Disminución porcentual de la mediana de mEASI (Variable principal de valoración)§	47,2%	70,0%	78,7%

Mejoría $\geq 90\%$ en la Evaluación Global por el Médico	13,6%	27,8%	36,7%
---	-------	-------	-------

§ Valores superiores = mayor mejoría

Se definió la variable principal de valoración como la disminución porcentual en el mEASI desde el periodo basal hasta el final del tratamiento. Se demostró una mejoría estadísticamente significativa con la pomada de tacrólimus 0,03% una vez al día y dos veces al día en comparación con la pomada de acetato de hidrocortisona dos veces al día ($p < 0,001$ para ambas). El tratamiento con la pomada de tacrólimus 0,03% dos veces al día fue más eficaz que la administración una vez al día (Tabla 3). La incidencia de quemazón local fue superior en los grupos de tratamiento con tacrólimus que en el grupo de hidrocortisona. No hubo cambios clínicamente significativos en los valores de laboratorio o en las constantes vitales en ningún grupo de tratamiento durante el estudio.

En el cuarto ensayo, aproximadamente 800 pacientes (de edad ≥ 2 años) recibieron pomada de tacrólimus al 0,1% intermitentemente o de forma continuada en un estudio de seguridad, abierto, a largo plazo durante un máximo de cuatro años, con 300 pacientes recibieron tratamiento durante al menos tres años y 79 pacientes recibieron tratamiento durante un mínimo de 42 meses. Según los cambios en la puntuación del EASI y en la superficie corporal afectada, los pacientes, independientemente de su edad, mejoraron su dermatitis atópica en todos los tiempos posteriores. Además, no hubo evidencia de pérdida de eficacia durante todo el ensayo clínico. La incidencia global de acontecimientos adversos tendió a disminuir a medida que el ensayo avanzaba, en todos los pacientes con independencia de su edad. Los tres acontecimientos adversos notificados con más frecuencia fueron síntomas similares a los de la gripe (resfriado, resfriado común, síndrome gripal, infección de las vías respiratorias superiores, etc.), prurito y quemazón en la piel. En este estudio a largo plazo no se observaron acontecimientos adversos que no se hubieran notificado en estudios previos y/o de duración más corta.

Se evaluó la eficacia y seguridad de la pomada de tacrólimus en el tratamiento de mantenimiento de la dermatitis atópica de leve a grave en 524 pacientes en dos ensayos clínicos Fase III, multicéntricos, de diseño similar, uno en pacientes adultos (≥ 16 años) y otro en pacientes pediátricos (2-15 años). En ambos estudios, los pacientes con la enfermedad activa entraron en un periodo abierto (OLP) durante el que se trataron sus lesiones afectadas con la pomada de tacrólimus dos veces al día hasta que su mejoría alcanzó una puntuación predefinida (Evaluación Global del Investigador [IGA] ≤ 2 , es decir, desaparición, casi desaparición o enfermedad leve) durante un máximo de 6 semanas. Posteriormente, los pacientes entraron en un periodo de control de la enfermedad (DCP) doble ciego durante un máximo de 12 meses. Los pacientes se aleatorizaron para recibir la pomada de tacrólimus (adultos 0,1%; niños 0,03%) o el excipiente, una vez al día dos veces por semana, los lunes y los jueves. Si se producía una exacerbación de la enfermedad, los pacientes eran tratados con la pomada de tacrólimus abierta dos veces al día durante un máximo de 6 semanas hasta que la puntuación de IGA volvía a ser ≤ 2 .

La variable principal en ambos estudios fue el número de exacerbaciones de la enfermedad que precisaron de una "intervención terapéutica sustancial" durante el DCP, definiendo una exacerbación con un índice IGA de 3-5 (es decir, enfermedad moderada, grave y muy grave) el primer día del brote, y que necesitó más de 7 días de tratamiento. Ambos estudios mostraron un beneficio significativo con el tratamiento con la pomada de tacrólimus dos veces a la semana con respecto a la variable primaria y secundaria clave durante un periodo de 12 meses en el grupo de población de pacientes con dermatitis atópica de leve a grave. En un subanálisis de una población conjunta de pacientes con dermatitis atópica de moderada a grave, estas diferencias siguieron siendo estadísticamente significativas (Tabla 4). En estos estudios no se observó ningún acontecimiento adverso del que no se hubiera informado con anterioridad.

Tabla 4 Eficacia (subpoblación de moderada a grave) de las pomadas del medicamento innovador en comparación con el excipiente

	Adultos, ≥ 16 años		Niños, 2-15 años	
	Tacrólimus 0,1% Dos veces a la semana (N=80)	Excipiente Dos veces a la semana (N=73)	Tacrólimus 0,03% Dos veces a la semana (N=78)	Excipiente Dos veces a la semana (N=75)
Mediana del nº de DEs que precisaron una intervención sustancial ajustada al tiempo en riesgo (% de pacientes sin DE que precisaron una intervención sustancial)	1,0 (48,8%)	5,3% (17,8%)	1,0 (46,2%)	2,9 (21,3%)
Mediana del tiempo hasta el primer DE que precisó una intervención sustancial	142 días	15 días	217 días	36 días
Mediana del número de DEs ajustados al tiempo en riesgo (% de pacientes sin ningún periodo DE)	1,0 (42,5%)	6,8 (12,3%)	1,5 (41,0%)	3,5 (14,7%)
Mediana del tiempo hasta el primer DE	123 días	14 días	146 días	17 días
Media (DS) del porcentaje de días de tratamiento de la DE	16,1 (23,6)	39,0 (27,8)	16,9 (22,1)	29,9 (26,8)

DE: exacerbación de la enfermedad.

P<0,001 a favor de la pomada de tacrólimus 0,1% (adultos) y 0,03% (niños) para las variables primaria y secundarias clave.

Se realizó un ensayo de 7 meses de duración, doble ciego, aleatorizado y de grupos paralelos en pacientes pediátricos (2-11 años) con dermatitis atópica de moderada a grave.

En uno de los brazos, los pacientes recibieron la pomada de tacrólimus al 0,03% (n=121) dos veces al día durante 3 semanas, y posteriormente, una vez al día hasta la desaparición de la dermatitis. En el brazo del comparador los pacientes recibieron una pomada de acetato de hidrocortisona (AH) al 1% en cabeza y cuello, y una pomada de butirato de hidrocortisona al 0,1% (n=111) en tronco y extremidades dos veces al día durante 2 semanas, y a continuación, AH dos veces al día en todas las áreas afectadas. Durante este periodo todos los pacientes y sujetos del grupo control (n=44) recibieron una inmunización primaria y una re-exposición con una vacuna conjugada con proteína frente a *Neisseria meningitidis* del serogrupo C.

La variable principal de este estudio fue la tasa de respuesta a la vacunación, definida como el porcentaje de pacientes con un título de anticuerpos bactericidas séricos (SBA) ≥ 8 en la visita de la semana 5. El análisis de la tasa de respuesta en la semana 5 mostró equivalencia entre los grupos de tratamiento

(hidrocortisona 98,3%, pomada de tacrólimus 95,4%; 7-11 años: 100% en ambos brazos). Los resultados en el grupo control fueron similares.

La respuesta primaria a la vacunación no se vio afectada.

Datos de eficacia clínica y seguridad de Cellmune 1 mg/g pomada

En un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de tres brazos, de asignación paralela, multicéntrico, de equivalencia terapéutica, se incluyeron 650 pacientes adultos con dermatitis atópica de moderada a grave. La duración del tratamiento fue de 6 semanas. Se aleatorizaron un total de 650 pacientes en la proporción 2:2:1 para Cellmune 1 mg/g pomada, la pomada del medicamento innovador de tacrólimus al 0,1 % o placebo [excipiente (pomada base)]. A los pacientes se les administró uno de los productos del estudio dos veces al día durante 6 semanas, en la proporción 2:2:1. El brazo de tratamiento se determinó según el calendario de aleatorización. Los pacientes acudieron a la visita en 9 ocasiones diferentes para realizar la evaluación comparativa de la seguridad y eficacia.

Se utilizó a los pacientes incluidos en las poblaciones por protocolo (PP) y por intención de tratar (ITT) para la evaluación de todas las variables primaria y secundarias. De los 650 pacientes, 547 se calificaron para el grupo PP y 630 para el grupo ITT. La variable primaria se definió como el cambio del porcentaje promedio (% CFB) en la puntuación total EASI desde el periodo para los grupos PP e ITT.

Tabla 5 Puntuación EASI promedio para el grupo PP:

Parámetro	Cellmune 1 mg/g pomada (N=220)	Pomada del medicamento innovador al 0.1 % (N=224)	Placebo (N=103)
Puntuación total EASI promedio (SD) en el periodo basal	15,35 (12,150)	15,51 (11,486)	14,73 (12,203)
Puntuación total EASI promedio (SD) al final del tratamiento (semana 6)	3,25 (4,899)	3,03 (4,962)	8,71 (10,593)
Cambio absoluto desde el periodo basal hasta el final del tratamiento en la puntuación total EASI	12,307 (10,2213)	12,525 (9,9890)	6,282 (5,9339)

Tabla 6 Puntuación EASI promedio para el grupo ITT:

Parámetro	Cellmune 1 mg/g pomada (N=253)	Pomada del medicamento innovador al 0.1 % (N=251)	Placebo (N=126)
Puntuación total EASI promedio (SD) en el periodo basal	15,28 (11,835)	15,28 (11,356)	14,63 (11,501)
Puntuación total EASI promedio (SD) al final del tratamiento (semana 6)	3,68 (5,968)	3,20 (5,461)	9,84 (11,863)
Cambio absoluto desde la situación basal hasta el final del tratamiento en la puntuación total EASI	11,975 (9,9381)	12,012 (9,9221)	6,636 (6,7981)

Tabla 7 Eficacia de Cellmune 1 mg/g pomada en comparación con la pomada del medicamento innovador al 0,1 % en la semana 6

Parámetros	Cellmune 1 mg/g pomada en comparación con la pomada del medicamento innovador al 0,1 % dos veces al día
Cambio del porcentaje promedio (% CFB) en la puntuación total EASI desde el periodo basal para el grupo PP	-2,23 % (95 % CI: -8,60 % a 4,13 %) (N=547)
Cambio del porcentaje promedio (% CFB) en la puntuación total EASI desde el periodo basal para el grupo ITT	-3,52 % (95 % CI: -11,01 % a 3,97 %) (N=630)

El 95% del CI para la diferencia en el cambio del porcentaje promedio de la puntuación total EASI desde el periodo basal para el producto analizado frente al producto innovador en el grupo PP está dentro del límite pre-especificado (-15,00 %, 15,00 %) para la equivalencia terapéutica.

Tabla 8 Eficacia de Cellmune 1 mg/g pomada y de la pomada del medicamento innovador al 0,1 % en comparación con placebo a la semana 6

Parámetros	Cellmune 1 mg/g pomada dos veces al día	Pomada del medicamento innovador al 0,1 % dos veces al día
Cambio del porcentaje promedio (% CFB) en la puntuación total EASI para el grupo PP en comparación con placebo	28,46 % (97,5 % CI: 19,62 % to 37,30 %) (N=547)	30,70 % (97,5 % CI: 21,88 % to 39,51 %) (N=547)
Cambio del porcentaje promedio (% CFB) en la puntuación total EASI para el grupo ITT en comparación con placebo	35,26 % (97,5 % CI: 25,12 % to 45,41 %) (N=630)	38,78 % (97,5 % CI: 28,62 % to 48,95 %) (N=630)

El límite inferior del 97,5 % CI para la diferencia en el cambio del porcentaje promedio en la puntuación total EASI desde el periodo basal para Cellmune 1 mg/g pomada en comparación con placebo, y para la pomada del medicamento innovador al 0,1 % en comparación con placebo es superior a 0 para el grupo PP, lo que demuestra la superioridad de Cellmune 1 mg/g pomada y de la pomada del medicamento innovador al 0,1 % en comparación con placebo.

La incidencia y naturaleza de la mayoría de los acontecimientos adversos fue similar en los dos grupos de tratamiento con la pomada de tacrólimus. Los acontecimientos adversos notificados más frecuentemente fueron dolor en la zona de aplicación, prurito en la zona de aplicación, prurito, sensación de quemazón en la piel, hipersensibilidad en la zona de aplicación, irritación de la piel, pápulas en la zona de aplicación, calor en la zona de aplicación y dermatitis atópica. No hubo cambios clínicamente relevantes ni en los valores de laboratorio ni en las constantes vitales en todos los grupos de tratamiento durante el estudio.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Los datos clínicos han demostrado que las concentraciones de tacrólimus en la circulación sistémica tras la administración tópica son bajas y, cuando se pueden medir, son transitorias.

Absorción

Los datos en humanos sanos indican que la exposición sistémica a tacrólimus es baja o nula tras la aplicación tópica única o repetida de tacrólimus pomada.

Las concentraciones mínimas objetivo para la inmunosupresión sistémica del tacrólimus oral son de 5-20 ng/mL en pacientes trasplantados. La mayoría de los pacientes con dermatitis atópica (adultos y niños) tratados con la aplicación única o repetida de tacrólimus pomada (0,03-0,1%), y los lactantes a partir de los 5 meses de edad tratados con tacrólimus pomada (0,03%) tuvieron concentraciones sanguíneas < 1,0 ng/ml. Cuando se observaron, las concentraciones en sangre superiores a 1,0 ng/ml fueron transitorias. La exposición sistémica aumenta con el incremento de las áreas de tratamiento. Sin embargo, a medida que la piel se cura, disminuyen la extensión y el grado de absorción tópica de tacrólimus. Tanto en adultos como en niños con una media del 50% de área de superficie corporal tratada, la exposición sistémica (es decir, AUC) de tacrólimus procedente de tacrólimus pomada es aproximadamente 30 veces inferior a la observada con dosis inmunosupresoras orales en pacientes trasplantados de riñón e hígado. Se desconoce la concentración sanguínea mínima de tacrólimus a la que pueden observarse efectos sistémicos. No hubo evidencia de acumulación sistémica de tacrólimus en pacientes (adultos y niños) tratados con tacrólimus pomada durante períodos prolongados (hasta un año).

Distribución

Como la exposición sistémica de tacrólimus pomada es baja, se considera que la elevada unión de tacrólimus (> 98,8%) a las proteínas plasmáticas no es clínicamente relevante.

Tras la aplicación tópica de la pomada de tacrólimus, éste se distribuye selectivamente en la piel con una mínima difusión en la circulación sistémica.

Biotransformación

No se ha detectado el metabolismo del tacrólimus en la piel humana. El tacrólimus disponible sistémicamente se metaboliza ampliamente en el hígado vía CYP3A4.

Eliminación

Cuando se administra por vía intravenosa, se ha demostrado que tacrólimus tiene una baja tasa de eliminación. El aclaramiento total medio corporal es de aproximadamente 2,25 l/h. El aclaramiento hepático de tacrólimus disponible sistémicamente podría reducirse en individuos con insuficiencia hepática grave, o en individuos que estén en tratamiento conjunto con medicamentos que son potentes inhibidores de CYP3A4.

Tras la aplicación tópica repetida de la pomada se estimó que la vida media de tacrólimus era de 75 horas en adultos y 65 horas en niños.

Población pediátrica

La farmacocinética de tacrólimus tras la aplicación tópica es similar a la notificada en adultos, con una exposición sistémica mínima y sin evidencia de acumulación (ver más arriba).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad a dosis repetidas y tolerancia local

La administración tópica repetida de la pomada de tacrólimus o del excipiente de la pomada a ratas, conejos y cerdos enanos se asoció con ligeras alteraciones dérmicas como eritema, edema y pápulas. El tratamiento tópico prolongado de ratas con tacrólimus indujo toxicidad sistémica, incluyendo alteraciones en los riñones, el páncreas, los ojos y el sistema nervioso. Dichas alteraciones fueron causadas por la elevada exposición sistémica de los roedores, como consecuencia de la alta absorción transdérmica

de tacrólimus. La única alteración sistémica observada en los cerdos enanos tratados con altas dosis de pomada (3%) fue una ligera disminución del aumento de peso corporal en las hembras. Se demostró que los conejos eran especialmente sensibles a la administración intravenosa de tacrólimus, observándose efectos cardiotóxicos reversibles.

Mutagénesis

Las pruebas *in vitro* e *in vivo* no han indicado potencial genotóxico de tacrólimus.

Carcinogénesis

Los estudios de carcinogénesis sistémica en ratones (18 meses) y ratas (24 meses) no revelaron potencial carcinogénico de tacrólimus.

En un estudio de carcinogénesis dérmica de 24 meses de duración, realizado con una pomada al 0,1% en ratones, no se observaron tumores en la piel. En el mismo estudio se detectó una mayor incidencia de linfomas en asociación con una elevada exposición sistémica.

En un estudio de fotocarcinogénesis, se trataron crónicamente a ratones albinos sin pelo con la pomada de tacrólimus y con radiación UV. Los animales tratados con la pomada de tacrólimus mostraron una disminución estadísticamente significativa en el tiempo de desarrollo de tumores cutáneos (carcinoma de células escamosas) y un aumento del número de tumores. Este efecto se produjo en las concentraciones más altas del 0,3% y el 1%. Actualmente se desconoce la relevancia para los seres humanos. No está claro si el efecto del tacrólimus se debe a una inmunosupresión sistémica o a un efecto local. No se puede descartar completamente el riesgo en humanos, ya que se desconoce el potencial de inmunosupresión local con el uso a largo plazo de tacrólimus pomada.

Toxicidad en la reproducción

Se observó toxicidad embrio/fetal en ratas y conejos, pero sólo a dosis que provocaron una toxicidad significativa en los animales de cría. En ratas macho se observó una reducción de la función espermática de dosis altas de tacrólimus por vía subcutánea.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Vaselina blanca
Parafina líquida
Carbonato de propileno
Cera blanca de abejas
Parafina dura

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

Tubo sin abrir: 2 años.
Tras la primera apertura: 90 días.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Tubo laminado de aluminio con un revestimiento interno de polietileno de baja densidad, con tapón de rosca de polipropileno de color blanco.

Tamaños de envase: 10 g, 30 g y 60 g.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Industrial Farmacéutica Cantabria, S.A.
Barrio Solía 30
La Concha de Villaescusa
39690 Cantabria (España)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Diciembre 2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2024

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>)